

氏名	谷 口 勝
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第4230号
学位授与年月日	平成14年 3 月31日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Role of Intrarenal Angiotensin-Converting Enzyme in Nephropathy of Type II Diabetic Rats (Ⅱ型糖尿病ラットの腎症における腎内ACEの役割について)
論文審査委員	主 査 教 授 岩 尾 洋      副主査 教 授 三 浦 克 之 副主査 教 授 西 沢 良 記

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Ⅱ型糖尿病モデルラット（OLETFラット）を用いて、糖尿病性腎症に対するACE阻害剤（イミダプリル）、カルシウム拮抗薬（アムロジピン）及びインスリンの効果について比較検討した。

【方法】OLETFラットの血圧、血中HbA1c、尿中アルブミン排泄量を測定し、非糖尿病ラット（LETOラット）と比較した。次に、20週令のOLETFラットにイミダプリル(1mg/kg/day)、アムロジピン(10mg/kg/day)及びインスリン(5-10 U/kg、twice a day)を28週間投与し、その効果を調べた。また、投与終了時の血清・胸部大動脈・肺・腎糸球体それぞれのACE活性を測定し、さらに糸球体硬化指数を測定した。免疫組織化学に関してはACEの特異抗体を使用し腎での染色を調べた。

【結果】OLETFラットはLETOラットに比し血圧は高値であった。イミダプリルはOLETFラットの血圧およびHbA1cを有意に低下させ、尿中アルブミン排泄量を減少させ糸球体硬化を改善させた。一方、アムロジピン投与により血圧、HbA1cは有意に低下したが、腎症は改善しなかった。インスリンは血圧には影響せず、HbA1cを低下させたが腎症を改善させなかった。OLETFラットの血清ACE活性はLETOラットに比し低下していたが、糸球体と大動脈のACE活性はOLETFラットで増加していた。この増加したACE活性はイミダプリル投与群でのみ有意に減少した。糸球体と腎血管ではOLETFラットの方が強い免疫染色を示した。

【結論】OLETFラット腎症の進展にACEが関与することを示した。Ⅱ型糖尿病性腎症では血中のACEよりむしろ腎の組織ACEが重要な役割をはたしている可能性が考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【目的】Ⅱ型糖尿病モデルラット（OLETFラット）を用いて、糖尿病性腎症に対するアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤（イミダプリル）、カルシウム拮抗薬（アムロジピン）及びインスリンの効果について比較検討した。

【方法】OLETFラットの血圧、血中ヘモグロビンA1c(HbA1c)、尿中アルブミン排泄量を測定し、非糖尿病ラット（LETOラット）と比較した。次に、20週令のOLETFラットにイミダプリル(1mg/kg/day)、アムロジピン(10mg/kg/day)及びインスリン(5-10 U/kg、twice a day)を28週間投与し、その効果を調べた。また、投与終了時の血清・胸部大動脈・肺・腎糸球体それぞれのACE活性を測定し、さらに糸球体硬化指数を測定した。また、ACEの特異抗体を使用し腎での免疫組織化学的検討を行った。

【結果】OLETFラットはLETOラットに比し血圧は高値であった。イミダプリルはOLETFラットの血圧を有意に低下させ、尿中アルブミン排泄量を減少させ糸球体硬化を改善させた。一方、アムロジピン投与により血圧は有意に低下したが、腎症は改善しなかった。インスリンは血圧には影響せず、HbA1cを低下させたが腎症を改善させなかった。OLETFラットの血清ACE活性はLETOラットに比し低下していたが、糸球体と大動脈のACE活性はOLETFラットで増加していた。この増加したACE活性はイミダプリル投与群でのみ有意に減少した。糸球体と腎血管でのACE特異抗体による免疫染色ではLETOラットに比しOLETFラットの方が強く染色された。

【結論】OLETFラット腎症の進展にACEが関与することを示した。Ⅱ型糖尿病性腎症では血中のACEよりむしろ腎の組織ACEが重要な役割をはたしている可能性が考えられた。

以上の研究結果は、糖尿病性腎症における各種薬剤の効果において新しい知見を与えるものであり、著者は博士(医学)の学位を授与されるに値する者と判定された。